

第21回 高度医療評価会議 議事次第

日 時：平成22年11月25日（木）10：30～12：30

場 所：厚生労働省 省議室（9階）

（東京都千代田区霞が関1丁目2番2号 TEL：03-5253-1111）

議 題

1. 新規申請技術の評価結果
2. 協力医療機関の追加について
3. その他

〔配付資料〕

議事次第

座席表

開催要綱

構成員及び技術委員名簿

資料1-1 新規申請技術の評価結果

資料1-2 高度医療評価表（番号030）

資料1-3 寺本技術委員からの意見書

資料1-4 質問事項への回答

資料2 協力医療機関の追加について

参考資料1 高度医療評価制度の概要

参考資料2 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について
（平成21年3月31日医政発第0331021号）

参考資料3 高度医療に係る届出書等の記載要領

参考資料4 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を
評価する際の観点について

参考資料5 健康長寿社会実現のためのライフ・イノベーションプロジェクト
について

参考資料6 平成23年度厚生労働科学研究費補助金公募要項

参考資料7 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

参考資料8 医療保険における革新的な医療技術の取扱いに関する
考え方について（その1～3）

第21回 高度医療評価会議
 平成22年11月25日(木) 10:30~12:30
 厚生労働省9階省議室

山口 座長代理

猿田 座長

葉梨 構成員

竹内 構成員

田島 構成員

関原 構成員

本田 技術委員

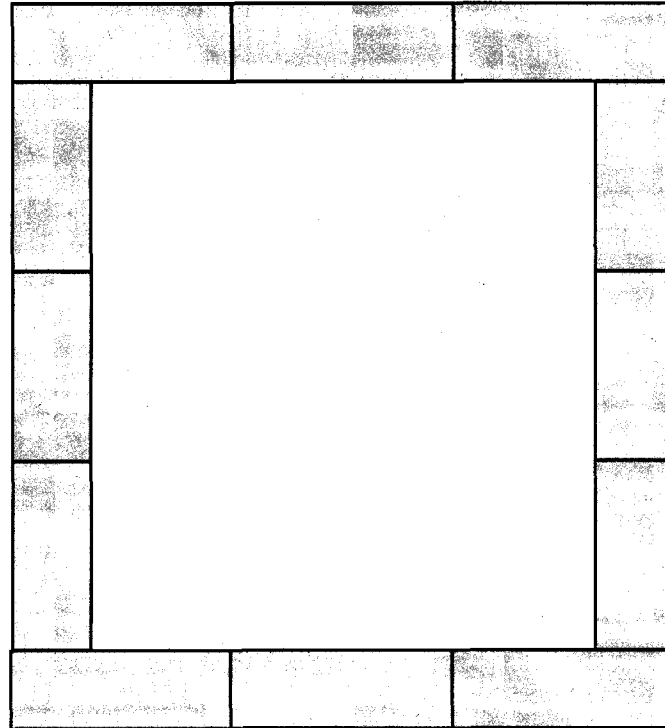
村上 構成員

藤原 構成員

山本 構成員

柴田 構成員

山中 構成員



保険局医療課 課長補佐

保険局医療課 企画官

医政局研究開発振興課
再生医療推進室長

医政局研究開発振興課長

医政局研究開発振興課
高度医療専門官
治験推進室長補佐

医政局研究開発振興課
高度医療係長

出入口

事務局・関係部局席

傍聴席

高度医療評価会議 開催要綱

1. 目的

高度医療評価制度の創設に伴い、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術について、一定の要件の下に行われるものについては高度医療として認められることとなったことから、本評価会議において、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認を行うことを目的とする。

2. 検討事項

- (1) 高度医療に係る申請のあった医療機関の評価
- (2) 高度医療に係る申請のあった医療技術の評価
- (3) 高度医療の実施状況の確認等
- (4) その他 等

3. 評価会議の構成等

- (1) 評価会議は、各分野に係る有識者により構成する。
- (2) 評価会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。
- (3) 評価会議の座長は、必要に応じ、検討に必要な有識者等の参加者を求めることができる。

4. 運営等

- (1) 評価会議は、知的財産・個人情報等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成し、公表する。この他、運営に関する事項は、別に定める運営要項によるものとする。
- (2) 評価会議は、医政局長が主催し、その庶務は医政局研究開発振興課において行う。必要に応じて、医薬食品局及び保険局の協力を得る。

高度医療評価会議 構成員名簿

氏 名	役 職
いとう すみのぶ 伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター臨床研究統括部長
かねこ つよし 金子 剛	国立成育医療研究センター 形成外科医長
かわかみ こうじ 川上 浩司	京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学 教授
さとう ゆういちろう 佐藤 雄一郎	神戸学院大学 法学部 准教授
◎ さるた たかお 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授
しばた たろう 柴田 大朗	国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 薬事・安全管理室長
せきはら たけお 関原 健夫	CDI メディカル 顧問
たけうち まさひろ 竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授
たじま ゆうこ 田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士
ながい りょうぞう 永井 良三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科学 教授
はなし ゆきとし 葉梨 之紀	日本医師会 常任理事
はやし くにひこ 林 邦彦	群馬大学 医学部保健学科医療基礎学 教授
ふじわら やすひろ 藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院 副院長
ほった ともみつ 堀田 知光	国立病院機構名古屋医療センター 院長
むらかみ まさよし 村上 雅義	先端医療振興財団 専務理事
◎ やまぐち としはる 山口 俊晴	癌研究会有明病院 副院長
やまなか たけはる 山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター 臨床研究部 腫瘍統計学研究室 室長
やまもと はるこ 山本 晴子	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長

◎ 座長 ○ 座長代理

高度医療評価会議 技術委員名簿

氏 名	役 職
いじま まさふみ 飯島 正文	昭和大学病院長
いっしき たかあき 一色 高明	帝京大学医学部附属病院 循環器科 教授
おがわ かおる 小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授
おち みつお 越智 光夫	広島大学病院長
かとう たつお 加藤 達夫	国立成育医療研究センター 理事長・総長
さかい のぶゆき 坂井 信幸	神戸市立中央市民病院 脳神経外科 部長
さわ よしき 澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 教授 国立循環器病研究センター 理事
たかはし まさよ 高橋 政代	理化学研究所 神戸研究所 網膜再生医療研究チームリーダー
たがみ じゅんじ 田上 順次	東京医科歯科大学 歯学部長
たなか けんいち 田中 憲一	新潟大学教育研究院医歯学系 教授
たにがわら ゆうすけ 谷川原 祐介	慶應義塾大学大学院医学研究科生理系専攻薬剤学 教授
でぐち のぶひろ 出口 修宏	東松山医師会病院 院長 埼玉医科大学 名誉教授
てらもと あきら 寺本 明	日本医科大学大学院医学研究科長・脳神経外科 主任教授
にしおか く す き 西岡 久寿樹	東京医科大学医学総合研究所長
ほんだ ひろし 本田 浩	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科 教授
まつやま あきふみ 松山 晃文	先端医療振興財団 先端医療センター研究所 静岡肝臓再生研究グループ グループリーダー
みやざわ ゆきひさ 宮澤 幸久	帝京大学医学部附属病院 中央検査部 臨床病理学 教授

●出席者

第21回高度医療評価会議審議案件

整理 番号	高度医療名	適応症	受付日	承認 状況	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	審査担当構成員				総評
							主担当	副担当	副担当	技術 委員	
030	脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療	原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器に対する脳放射線治療後に生じた脳放射線壊死	H22. 10. 14	適応外 医薬品	ベバシズマブ (製品名：アバスチン) 中外製薬株式会社	大阪医科大学附属病院 (協力医療機関) 千葉県がんセンター 大阪市立大学医学部 附属病院 京都大学医学部附属 病院 社会医療法人厚生会 木沢記念病院	柴田	村上	田島	寺本 本田	継続 審議

高度医療 評価表 (番号 030)

評価委員 主担当：柴田
副担当：村上 副担当：田島 技術委員：本田、寺本

高度医療の名称	脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与により周囲から放出される血管内皮細胞増殖因子を抑え、脳放射線壊死において MRI 上で壊死巣の周囲に著明に認められる浮腫の軽減を図る。

【実施体制の評価】 評価者：村上

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：

○「実施責任医師等の体制」について
申請医療機関を除くと実施責任医師等の当該療養経験はないか、あっても1例のみであること、脳放射線壊死の予防及び管理方法について協力医療機関において標準化されていないような旨の回答が得られたことから、高度医療として臨床試験を実施するのであればまず申請医療機関だけで始めるのがよいと考える。
また医療機関内でベバシズマブの使用経験が豊富な医師を実施者に加える必要があると考える。

○「医療技術の有用性等」について
代替治療法がない状況になった脳放射線壊死に対して、ベバシズマブの適応外使用で症状が改善された例が経験されていることから期待がもてる。
しかし、安全性に関して数少ない自験例で脳内出血の発症例や血栓症疑いの死亡例が認められていることや、有効性に関する自験例の情報は症例報告の積上げであって臨床効果が議論できる情報になっていないことから、申請された第Ⅱ相臨床試験を計画できる段階にないと判断する。まずは自験例（申請医療機関及び協力医療機関）を科学的に解析・評価し、それを踏まえた研究計画書にする必要があると考える。

実施条件欄：

上記「不適」項目について、コメントに沿って研究計画書が修正されるのであれば「適」とする。

【実施体制の評価】 評価者：本田

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
<p>コメント欄：</p> <p>外科的な壊死部除去術やステロイド剤による抗浮腫療法以外に有効な治療方法がない放射線脳壊死に対する治療法の開発は、その必要性・重要性ともに高いと考えられる。ベバシズマブの血管新生阻害および血管透過性抑制作用が、脳壊死に対して有効であることは、理論上も過去の報告からも十分に推測される。抗腫瘍薬剤としての本剤は、すでに臨床的に使用されており、安全性に関しては証明されていると考えられる。今回は、適応外使用であるが、実施体制としては、ほぼ満足すべき体制が整っているものと判断した。問題は、転移性脳腫瘍に使用した場合の出血の危険性である。添付文章の“警告”の存在が大きい。しかしながら、脳に対する放射線治療患者は、原発性脳腫瘍より転移性脳腫瘍の患者の方が明らかに多く、殊にオリゴ転移（数個以内の転移）症例では、定位照射等により、長期予後も期待できる。そのため、放射線脳壊死は、転移性脳腫瘍症例の方が多く、ステロイド剤の長期投与による骨粗鬆症や感染症の合併で苦しむ患者を診るにつけ、高度医療として本剤の使用範囲を、転移性脳腫瘍まで認めてよろしいのではないかと考える。</p>		
<p>実施条件欄：</p>		

【実施体制の評価】 評価者：寺本

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
<p>コメント欄：別添の意見書に記述。</p>		
<p>実施条件欄：</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
<p>コメント欄：</p> <p>同意説明文書31頁「15. その他特記事項」の具体的内容が書かれていないことについて詳細を確認したい。</p> <p>同意説明文書29頁「7. 費用について」で、体重40kgの例が書かれているのみですが、これでは不明確で、どのような体重の人でも費用が自分で計算出来るような説明を求めたいと思います。ところが資料を見ても、プロトコルの23頁「14. 費用」では、40kgの場合が200mgの使用で98,650円、60kgの場合が使用量を書かずに価格だけ146,500円とされているのみで、しかも体重に比例させて算出した価格の147,975円とも一致しません。高度医療実施申請書によっても体重毎の計算根拠が出て来ないので、どう計算したら良いのか教えて下さい。</p> <p>同意説明文書31頁「13. 利益相反について」では、倫理審査委員会で被験者に不利益が及ぶ恐れはないと判断されたと書かれていますが、利益相反の審査結果通知書を見ると、審査結果は「助言」で、条件付となっています。条件の二つ目で提出を求められた資料を下さい。</p> <p>→上記のコメントについて事務局を通じて確認を行ったところ適切に修正がなされ、説明を要する項目について網羅され、患者相談の対応も整備されている。</p>		
<p>実施条件欄：</p>		

【プロトコールの評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適	・ 不適
14. 患者負担の内容	適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適	・ 不適
<p>コメント欄：</p> <p>本技術を臨床試験下で評価すること自体を否定するものではないが、臨床試験を実施する前に臨床試験実施計画・体制の変更・修正が必要であると考え。以下に主な論点を挙げる。</p>		

- ・ 被験者の適格基準及び選定方法について：
本技術に関する既存情報の量と質・本技術の開発の段階・今後の開発ロードマップも考慮した上で、対象とする各部分集団毎のリスク・ベネフィットの比較考量を行い、どこまでを対象とするかを定める必要がある。
- ・ 有効性及び安全性の評価方法、モニタリング体制及び実施方法、試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法について：
 - 「主要評価項目(浮腫の改善)」とタイトルが付けられたCRFがいつ記入されるべきものであるのかが曖昧となっているが、プロトコル(臨床試験実施計画書)に明確に定める必要がある(CRF上は「30%以上縮小している状態が4週間以上続いた状態が確認できたときにご記入をお願いいたします」、申請書p15には「治療効果判定票」を治療終了から2ヶ月以内に提出とされている)。
 - その他のCRFについても、どのタイミングで、どのCRFを、どのように提出するのかが臨床試験実施計画書に定められておらず、また、被験者の治療中・追跡期間中はCRFのコピーを回収し最終的に原本を回収するとされているがCRFの各ページに被験者番号を記載する欄が設けられていない(申請書p15では異なるタイミングでCRFの一部を提出する旨記載されているが、CRF34ページ中、被験者番号を記載する欄は一箇所のみである)など、本臨床試験実施計画書に従って「長期」にわたる「前向きの研究」を「多施設」で実施した場合、モニタリング並びに試験に係わる記録の管理に問題が生じることが強く懸念される。これらを明確に定め、臨床試験実施計画書に記載する必要がある。
 - 予定試験期間は2年(申請書p14)とされているが、登録期間は2年間、追跡期間は最終登録日より1年(臨床試験実施計画書p21)、最終登録より2年経過した時点で有効性・安全性に関する資料を作成する(申請書p15)とされていることから、(これらの記載が正しいのであれば)本臨床試験結果が得られるのは早くても試験開始後4年経過した時点となる。重篤な有害事象は安全性評価委員会にて検討する旨定められているが、その他の有害事象・副作用の発現状況をその時点まで集計しないままに被験者登録を進めていくことが妥当であるのか、検討が必要である。
- ・ その他：
 - 提出された「治療概要」p2のシェーマによると、放射線壊死を来した患者に対し「既存治療 ステロイド 抗凝固薬 など」と「新規治療 ベバシズマブ」とが並列に記されている。しかしながら、本臨床試験は内科的治療で十分な症状の改善を認めない患者を対象としたものであり、本試験で示し得ることと、結果として主張しようとしていることとの間に乖離がある(主張と臨床試験デザインとの間に乖離がある)。この点を整理する必要がある。

➤ 効果安全性評価委員会、画像評価委員会の名簿（臨床試験実施計画書 p24）は付されているがその役割が明示されておらず、また、臨床試験審査委員会（同 p22）がどのような組織であるのかが記されていないので追記が必要である。

実施条件欄：

適切に臨床試験実施計画書および体制の変更がなされるのであれば「適」として差し支えないと考える。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	40 例		予定試験期間	承認日～2 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
<p>プロトコル（研究計画書・臨床試験実施計画書）の内容並びに実施体制が適切に修正・変更されることが必要と考える。</p>				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

※試験期間及び症例数の設定根拠

脳放射線壊死は難治性疾患であり、この病態に対する標準治療は存在せず、上記「被験者の適格基準及び選定方法」に記したように「本治療以外に症状の改善が期待できない症例」が対象となっている。

過去5年間（2004年6月より2009年7月）に大阪医科大学において、経験した症候性放射線壊死は27例であり、そのうち6例に本プロトコル治療に則り、ベバシズマブの投与を完結した。ベバシズマブ以外の内科的治療により症状もしくは画像上の改善をきたした症例は22例中4例のみであった。よって20%がステロイドホルモン、抗凝固療法等の内科的治療により改善している。（Miyatake S et al 論文投稿中）脳放射線壊死に対する標準的治療法がないことから、上記経験より閾値を20%に設定し、大阪医科大学でのベバシズマブの使用経験から期待値を45%に設定した。この条件で、有意水準5%（両側）、検出力90%以上とするために必要な症例数は37例と算出された。その上で、症例の脱落等を考慮し、予測される全体での目標症例数を40例とした。

平成22年11月10日

高度医療評価会議
座長 猿田享男 殿

技術委員 寺本 明

「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」

に関する意見書

脳放射線壊死、正確には晩発性脳放射線壊死（以下、本症）は、脳腫瘍（悪性、良性を問わず）やその他の頭頸部疾患に対して脳に放射線治療を行った後、6か月から3年（多くは1-2年）で照射野内に生ずる非可逆的な正常脳組織の壊死とされている。一般的に線量が60 Gy/30回を超えると発生率が高いとされるが、それ以下の線量でも生じうる。

問題の第1は、原疾患が悪性脳腫瘍の場合、腫瘍の再発なのか本症なのかの診断が困難な事例が多いことである。通常CTやMRIでは鑑別が難しく、本申請にもある通り、PET（やSPECT）を種種工夫して診断を行っている。特に、メチオニンPETは既に多くの施設で実施されている。

問題の第2は、本症が発生すると、ある段階までは病態が進行してしまい、これを防止する決定的な手段を欠くことである。一般的には、ステロイドの投与を行うが、その効果は普遍的ではない。一方、申請者は内科的治療の奏効率を20%と述べているが、それよりは高いと考えられる。減圧を目的とした手術を行う場合もあるが、脳の機能により壊死自体を来している部位を切除できない場合も多く、術後も壊死を中心とした浮腫が進行することが知られている。

最近、本症に伴う高度な浮腫が、壊死部の血管新生とそこに過剰発現するVEGFが原因であるとする説が有力になってきた。VEGFに対するモノクローナル抗体であるベバシズマブは、論理的にも本症に有効であることは推論でき、実際探索的な臨床研究では効果を呈しているようである。

本治療法の対象を、1か月以上の保存的加療を行っても効果がなく、かつ手術適応も無い重症例としている点は、適応条件として適切であると思われる。しかし、ベバシズマブには血管性イベントが副作用として数多く報告されており、特に転移性脳腫瘍では症候性の脳出血を来している。申請者は、転移性脳腫瘍例でも厳重な監視下に治療すれば良いとしているが、添付文書にも「警告」として取り上げられている事項であるので、少なくとも今回の高度医療の対象としては転移性脳腫瘍例を除いておいたほうが適切であると判断する。

追加意見（平成 22 年 11 月 11 日）

村上構成員の質問5に対する申請医療機関からの回答に、転移性脳腫瘍例を対象とする要望が示されている。近年、転移性脳腫瘍に対して定位的放射線治療の件数が大きく増えていることは事実である。しかも、以前は転移性脳腫瘍例では殆ど考慮しなくて良かった遅発性放射線脳壊死は、最近では生命予後がかなり良くなったため問題になる場合も少しずつ増えてきている。さらに遅発性放射線脳壊死の中には、ステロイドも手術も無効の症例があるため、患者が個人的に購入してベバシズマブを使用することもあると仄聞している。

従って、本音では、私も転移性脳腫瘍を対象とすることを望んではいないが、添付文書の‘警告’が大きな障壁である。申請医療機関は、ベバシズマブ投与に伴う脳出血は症例報告レベルであり、一部の転移性脳腫瘍では通常の経過中にも脳出血は起こりうるとしている。それもおそらく事実であると思われる。また、厳重な管理の下に、という文言を用いているが、管理をしても脳出血の発症を予防できるわけではない。発症後の処置などが適切にできるということの意味していると予想される。

ただし、本治療に関連して、もし、転移性脳腫瘍例に脳出血が生じた場合（特に数例でも続いた場合）、添付文書の‘警告’の存在が大きな医療問題、更には社会問題になることが危惧される。まず、原発性脳腫瘍で症例数を重ねて、本治療法の効果と安全性を確認した上で転移性脳腫瘍へと適応を広げたほうが、各方面の理解が得られやすいのではないかと考える。そもそも遅発性放射線脳壊死は原発性脳腫瘍や頭頸部腫瘍の中で、数年以上の生命予後を有する症例に関して臨床的課題であったわけである。もちろん原発性脳腫瘍と転移性のそれでは病態が異なるので、前者の治療経験がそのまま当てはまらないわけであるが、現時点の状況よりはるかに説得力があると思われる。

以上

平成22年11月10日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する質問事項（平成22年10月27日、村上構成員）に対して以下の回答を行う。

1. 大阪医科大学での先行臨床研究（6例）はフィニッシュされていると考えるが、その結果について詳細に提示して下さい。また、6例の長期予後もわかる範囲で教えていただきたい。さらに、「自験例でも治療中に1例の死亡例を経験した」と記載されているが、本症例の臨床経過について具体的に教えていただきたい。

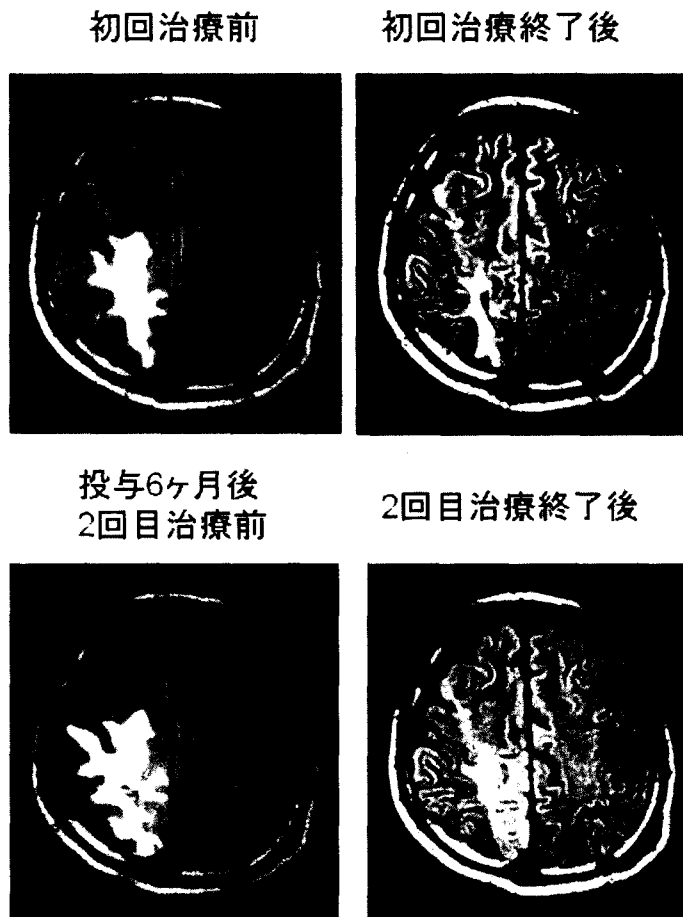
以下に回答を行う。

1 例目 ■■■■ 39 歳男性

基礎疾患：神経膠芽腫

放射線治療：硼素中性子補足療法、引き続き 30Gy X 線治療

放射線壊死は上記治療終了 11 カ月後に痙攣、左片麻痺で発症。BPA-PET で放射線壊死と診断、抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、初回ベバシズマブ治療後軽快したが、その6ヶ月後再度症状の出現と画像上増悪を観察。2回目の治療により壊死は軽快したが、腫瘍再発により初回手術後2年10カ月で死亡。



2例目 ████████ 57歳、女性

基礎疾患：転移性脳腫瘍（原発巣：肺癌）

放射線治療：脳転移巣に対して、定位放射線治療を2回施行

放射線壊死は2度目の定位放射線治療終了後3カ月に痙攣と右片麻痺で発症。BPA-PETで放射線壊死と診断、抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、初回ベバシズマブ治療により歩行可能まで回復したが、その3ヶ月後再度麻痺の増悪と画像上増悪を観察。2回目の治療により一部浮腫は軽快したが、経過観察中に多発性の転移巣の出現を観察したため、ベバシズマブ治療を中止した。その1年後に腫瘍死した。

経過は以下図を参照頂きたい。

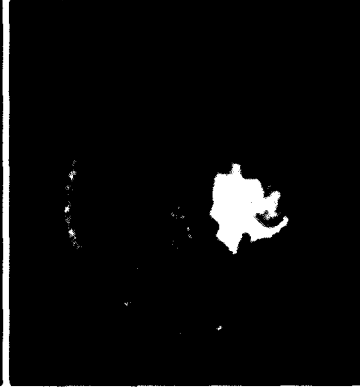
初回治療前



初回治療終了後



初回治療3ヶ月後

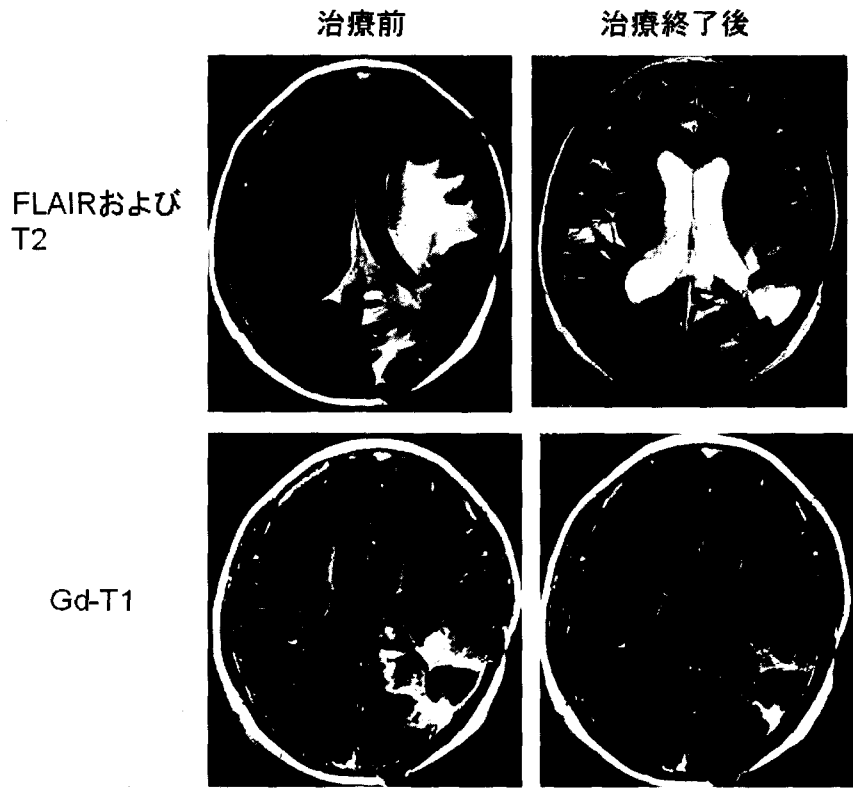


3 例目 █████ 50 歳、女性

基礎疾患：神経膠芽腫

放射線治療：初回手術後、陽子線、X線合計 90Gy の放射線治療が行われた。

放射線壊死は放射線治療終了 6 ヶ月後に右片麻痺と失語症で発症。Met-PET で放射線壊死と診断した。抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、壊死巣除去手術を行った。この手術により症状は改善したがその、2 年半後症状の再燃、画像上増悪を認めたため、ベバシズマブ治療を行った。これにより歩行改善、失語症も軽快した。その後 1 年間も安定した状態が続き、現在初回手術後 5 年経過しているが、腫瘍再発もなく経過良好である。経過は以下図を参照頂きたい。



4 例目 ████████ 55 歳、女性

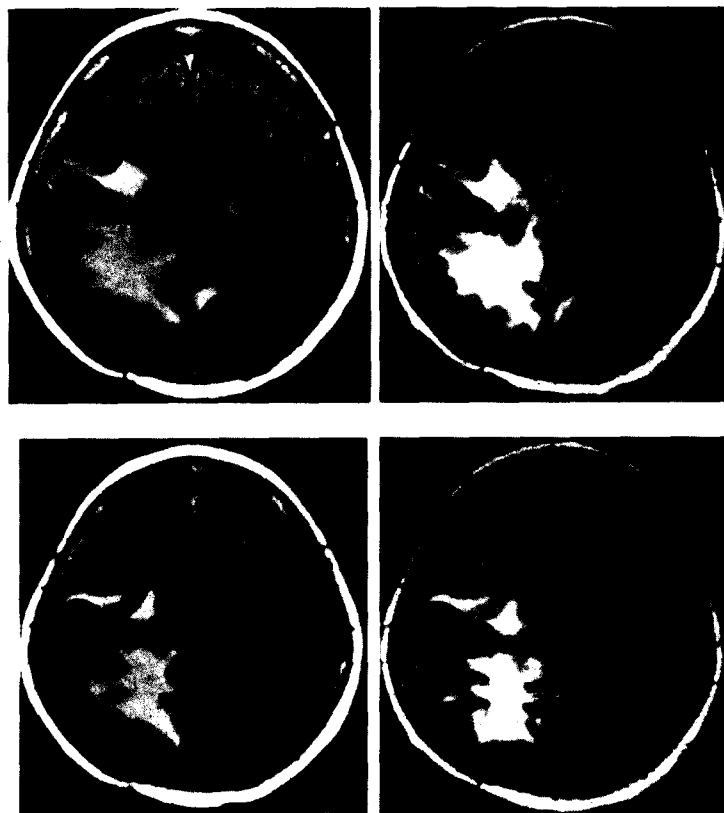
基礎疾患：悪性髄膜腫

放射線治療：初回手術後、再発を繰り返し、計 5 回の手術と定位放射線治療を 4 度繰り返されたが、再発のため、硼素中性子捕捉療法を行った。

放射線壊死は硼素中性子捕捉療法 1 年後に下肢の麻痺と画像上の浮腫の増悪を認め診断した。BPA-PET で放射線壊死と診断、抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、ベバシズマブ治療を行った。これにより画像上は浮腫の軽度改善を認めたが、症状は不変であった。現在初回手術後 5 年経過しているが、脳内病変は安定しているが、肺に多発性の転移巣を認めてはいるが、比較的安定した状態が続いている。Retrospective には造影域が通常の脳放射線壊死と診断するほど明らかではなく、放射線による直接の白質障害の可能性が高い。経過は以下図を参照頂きたい。

治療前

治療終了直後



連続する
2スライス

5例目 ████████ 74歳、女性

基礎疾患：転移性脳腫瘍（原発巣：肺癌）

放射線治療：運動野に存在するため、定位放射線治療が選択された。

放射線壊死は低位放射線治療 1年後に下肢の麻痺と画像上の浮腫の増悪を認め診断した。

抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、放射線治療 2年後にベバシズマブ治療を行った。

これにより画像上、浮腫は著明に改善を認めたが、症状は軽度改善にとどまった。その9ヶ月後再度麻痺の増悪と画像上増悪を観察。2回目の治療により再度浮腫は著明に軽快し、現在放射線治療後4年経過しているが、比較的安定した状態が続いている。

経過は以下図を参照頂きたい。

初回治療前



初回治療終了後



初回治療終了9ヶ月後
2回目治療前



2回目治療終了後



6 例目 █████ 55 歳、男性

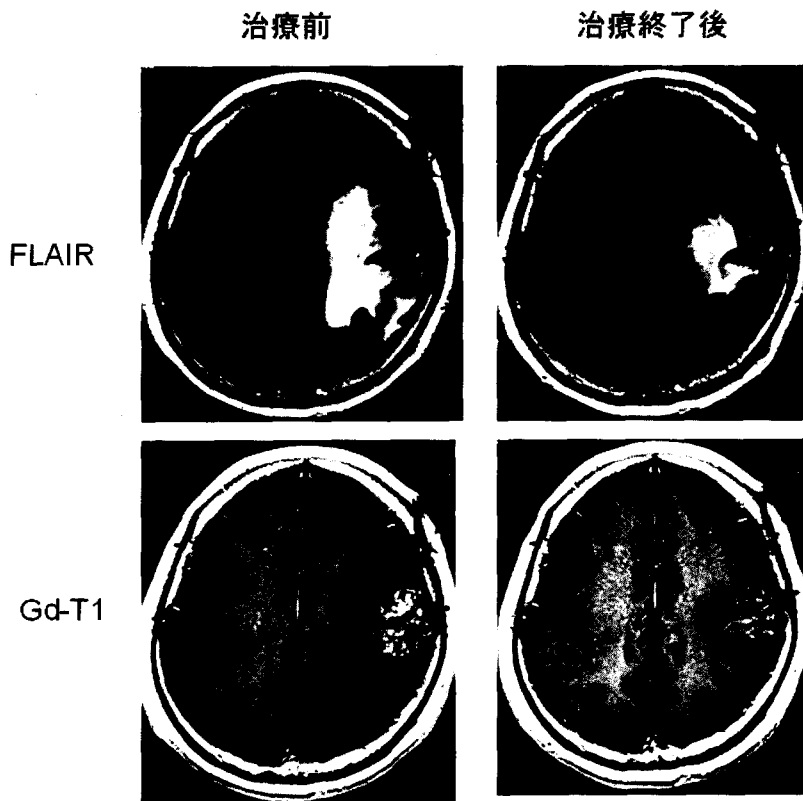
基礎疾患：転移性脳腫瘍（原発巣：肺癌）

放射線治療：運動野に存在するため、定位放射線治療が選択された。

放射線壊死は定位放射線治療 1 年後に手指の功緻運動障害と失語症および画像上の浮腫の増悪を認め診断した。抗凝固療法等の内科的治療に反応せず、ベバシズマブ治療を行った。

これにより画像上、浮腫は著明に改善し、症状も改善した。現在治療終了 11 カ月経過しているが、比較的安定した状態が続いている。

経過は以下図を参照頂きたい。



死亡例の報告

34歳、女性。

20年前よりけいれん発症で、左前頭葉弁蓋部に腫瘍を認め部分切除され、良性神経膠腫戸の診断であった。H19年より腫瘍が増大し左前頭葉に腫瘍内出血をきたし手術を行ったところ膠芽腫との診断であった。術後放射線化学療法を施行されるも数か月後に再発がみられたため、局所に定位放射線治療を追加され、以後化学療法を継続されていた。H21年より脳浮腫が顕著となり始め、脳放射線壊死の診断を受けており、H21年12月より、頭痛、嘔吐を繰り返していた。

その後当科を紹介され、紹介時は JCS30、会話不能。1日6回程度の高浸透圧利尿剤、ステロイドホルモンの投与を受けていた。当方へは外来まで主治医同伴にて寝台車で来院し、ベバシズマブを投与後、入院中の病院へ帰院していた。

当方で2度ベバシズマブを投与し、2度目投与時には JCS3、会話可能まで回復。

2度目ベバシズマブ投与し、その7日後、朝4時に急激な意識レベルの低下（JCS300）、瞳孔散大、呼吸抑制が出現。CTでは出血などみられなかったものの、血圧の低下もきたしショック状態であった。人工呼吸管理、循環管理を行いICUで加療をおこなった。

意識レベルの低下は、その数分前に看護師と普通に会話可能であり、急激な変化であった。

瞳孔散大、呼吸障害はその時点ですでにみられていた。

血圧が維持できなく、昇圧およびボリュームの負荷後3時間後に再度CTを行ったところ、大脳全体が腫脹しており、低酸素症が原因と考えられた。その時点で脳幹反射はみられず、自発呼吸も認めなかった。

消化管出血などの出血合併症を疑う所見もなく、慢性的に脱水傾向になっており、右下肺に軽度の誤嚥性肺炎を認めた。頭蓋内圧の亢進を疑う頭痛の増悪、血圧変動など認めなかった。

この1月後に死亡された。

おそらくは状態急変時に出血等認めなかったこと、また長期にわたり大量の高浸透圧利尿剤により加療されてきたこと、また臨床症状より、脳底動脈血栓症を疑っている。しかしながらすべて推測の域をでていない。

経過は次ページ添付。

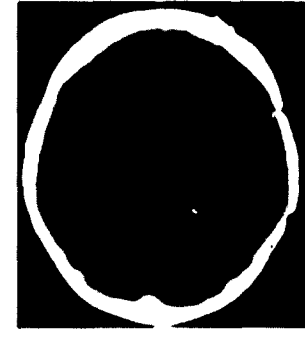
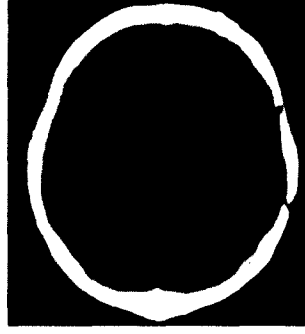
ヘパシマブ治療前
FLAIR MRI



ヘパシマブ2度投与後
FLAIR MRI



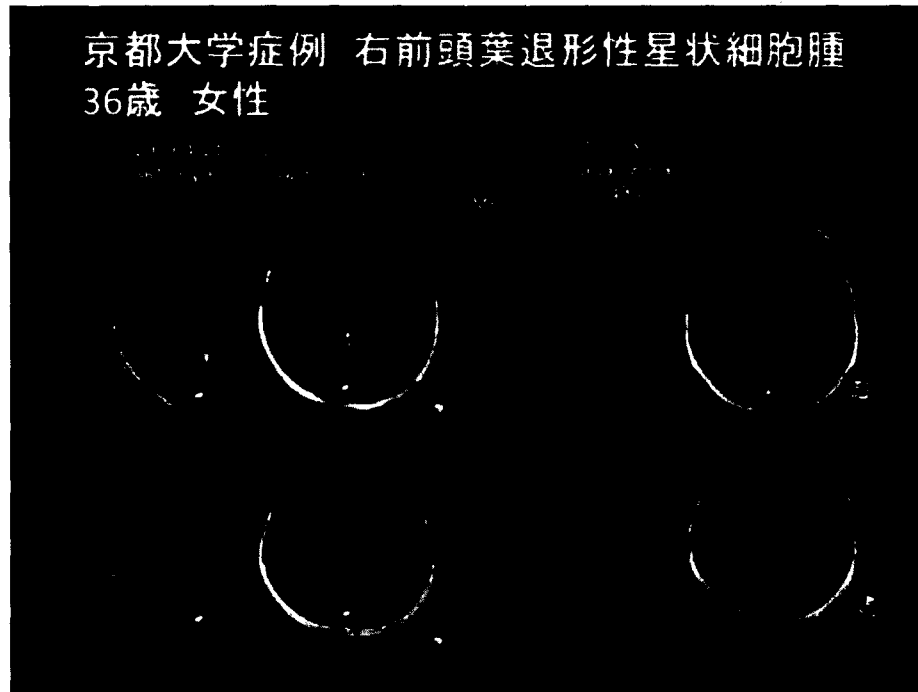
ヘパシマブ2度投与後
6日後、意識急変時CT



2. 協力医療機関での自験例（3例）の臨床経過を教えてください。

申請書 28 ページ記載症例（京都大学分）の経過を以下図1に示す。

図1



申請書 29 ページ記載症例（木沢記念病院）の経過を以下に示す。

58歳、男性

基礎疾患：神経膠芽腫

放射線治療：初回手術後、中心線量 64Gy、辺縁線量 42Gy の低分割大量放射線治療が行われた。

放射線壊死は放射線治療終了 10 ヶ月後に左片麻痺・頭痛で発症。Met-PET で放射線壊死と診断した。ステロイド等の内科的治療に反応せず、放射線治療終了 14 ヶ月後に壊死巣除去手術を行った。この手術により症状は改善したが、徐々に症状の再燃を認めため、放射線治療終了 24 ヶ月後に Met-PET を施行したところ、放射線壊死の再発と診断した。放射線治療終了 25 ヶ月後よりベバシズマブ治療 6 クールを行ったところ、病変は縮小し、左麻痺は改善、頭痛も軽快した。その後 2 ヶ月間安定した状態が続き、現在初回手術後 30 ヶ月経過しているが、腫瘍再発もなく経過良好である。

経過は以下図を参照いただきたい。

アバシチン治療前

造影 T1-MRI



T2-MRI

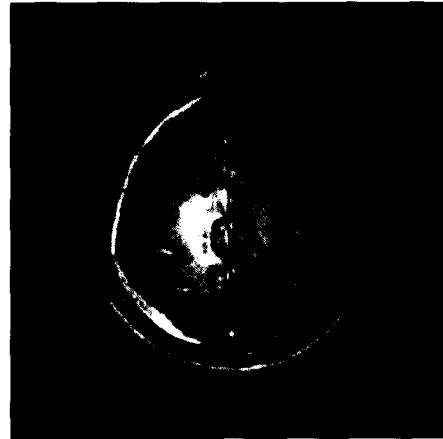


アバシチン治療後

造影 T1-MRI



T2-MRI



大阪市大分症例は厳密には再発と壊死混在例への使用となり、申請書の記載を訂正したい。別添新旧対応表（質問事項2）を参照頂きたい。

3. 今回臨床試験の実施を予定されている実施者グループ（医療機関）ごとのベバシズマブ使用経験数（脳放射線壊死以外を含む）について教えていただきたい。また、ベバシズマブの使用経験が少ない場合は、同じ医療機関内においてベバシズマブの使用経験が豊富な医師を実施者グループに加えることが可能かどうかも教えていただきたい。

各施設とも可能であるとの返答を得ている。

ベバシズマブの使用症例数（大腸癌や肺癌に対する）は現在調査中。

4. 各医療機関における脳放射線壊死取り扱い件数から考えて、2年間で40例の症例登録が可能であることの根拠を教えてください。

大阪医科大学単独でも年間10例程度の経験があり、また、原子炉が再開されBNCTが稼働している。また高度医療承認時に参加を希望している施設もあり（東京医科歯科大学、東京女子医科大学等）、十分に可能な数字と勘案する。

5. 対象疾患を原発性脳腫瘍のみに限るとした場合、症例が集まりにくい以外にどのような問題が生じるのか教えてください。

実臨床では転移性脳腫瘍に対して定位放射線治療を行った際に生じる症候性放射線壊死の数の方が原発性悪性脳腫瘍に対する高線量放射線治療を行った際に生じる症候性放射線壊死より多いと思われる。将来の薬事承認を視野に置けば、ぜひ転移性脳腫瘍の治療後に生じる放射線壊死も適応に含めるべきと思われる。また欧米でも転移性脳腫瘍から生じた症候性放射線壊死を対象とした報告はなく重要な臨床試験と思われる。

6. 放射線治療において、脳放射線壊死という副作用を防止するために、各医療機関でどのような対策が講じられているか教えてください。

現実には再照射や過照射をさけることが重要と思われるが、再発例にはやむを得ず、照射が行われている。実際に抗凝固療法による予防や治療を積極的に行っているのは大阪医科大学のみと思われ、本試験を通じてベバシズマブ以外の治療も周知、普及させたい。

7. PET検査として、保険収載されていない（薬事未承認の）「F-Boronophenylalanine 及び C-Methionine のアミノ酸トレーサーを院内製剤として調整する」と記載されているが、各医療機関でどのような体制で、どのように製剤化し管理されるのか教えてください。

以下に各施設からの回答を紹介する

- 1) 東京医科歯科大学が外注している東京都健康長寿医療センター研究所よりの回答
PET検査に使用される薬剤は、全て「東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所 短寿命放射性薬剤利用委員会」で承認されたものであり、その製造法、品質管理基準、臨床使

用指針などを「短寿命放射性薬剤管理基準」として定める。

薬剤の製造管理体制は、製造管理者のもとに、製造管理責任者と品質管理責任者をおき、薬剤毎に定められた方法で製造し、その基準に基づいて品質管理され、基準に達した薬剤を臨床使用する。

この管理体制は、保険診療に使用される ^{15}O -ガス及び ^{18}F -FDG であっても、院内製造されるため、同様に管理されている。

なお、臨床 PET 研究の実施に当たっては、それぞれの課題毎に「倫理委員会」の承認を得て実施される。また、PET 検査に使用する放射能量や薬物量なども、薬剤毎に「短寿命放射性薬剤管理基準」に定められた臨床使用指針に従って、安全性を確保している。

現在まで、東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所では 39 の PET 薬剤の臨床使用が承認されている。

2) 木沢記念病院よりの回答

PET 検査用放射性薬剤の合成は専任のオペレーター1名（住重加速器サービス）と専任の薬剤師1名で行っている。当施設では住友重機械㈱製マイナスイオン加速型サイクロトロンシステム CYPRIS-HM18 が導入されている。陽子を 18MeV、重陽子を 10MeV のエネルギーに加速し、陽子と原料物質の核反応により C-11 のポジトロン核種を製造している。サイクロトロンの操作はオペレーターが行っている。

^{11}C -MET の合成はホットラボ室にある鉛で覆われたホットセル内の標識化合物自動合成装置（以下 CBB）を用いて行う。

サイクロトロンで製造されたポジトロン核種は閉鎖系ラインで自動的に CBB に輸送される。薬剤師は PET 用薬剤の原料、試薬の秤量、調整などの作業を行っている。 ^{11}C -MET の合成は L-ホモシステインチオラクトン を ^{11}C -メチルトリフレートでメチル化することにより合成される。合成は自動合成装置で行われ、約 20 分かかる。 ^{11}C -MET は無菌バイアルに入れられる。

^{11}C -MET の品質検定は薬剤師によって「サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準」に沿って行われる。確認試験、pH 測定、無菌検査、エンドトキシン試験、純度試験などの試験を行う。

品質検定をホットラボ室に併設した調剤室で行い、すべての試験が合格と判定されたものを鉛容器に入れ、投与室に払い出される。

3) 西陣病院(大阪医科大学より F-BPA-PET を外注)よりの回答

合成ロット毎に用いられた試薬・消耗品等が管理されている。

FBPA はクリーンルーム内に設置されたホットセル内の合成装置により、自動合成される。製剤化は FBPA を HPLC により分取した後、溶媒を留去し、メイロンを適量含む生理食塩水に再溶解後、 $0.22\mu\text{m}$ のメンブレンフィルターを通して、無菌バイアルに捕集することで行われ、これを注射用製剤とする。

その後、院内基準により定められた品質試験（放射化学的純度、pH、エンドトキシン試験等）を実施し、合格後に提供される。

なお、合成方法・品質試験方法等はすべて院内基準に則って行われる。

4) 自動車事故対策千葉療護センター(千葉県がんセンターより Met-PET を外注)よりの回答

メチオニンの製剤・管理について

保険適用の FDG と同等の院内試験および製剤環境基準にて製造管理している。

メチオニン合成装置は薬事未承認機器であるが

各製造ごとに薬剤師のチェックにより、院内製剤として承認している。

なお、臨床使用に当たっては倫理委員会（外部委員 2 名含む）の承認を経て使用している。

5) 大阪市立大学よりの回答

日本アイソトープ協会・医学薬学協会のポジトロン核医学利用専門委員会による成熟技術として認定した放射性薬剤の基準にしたがって専門の薬剤師が検定しています。

6) 京都大学よりの回答

京都大学ではサイクロトロン管理部門で核種合成を専門とする薬剤師によりアミノ酸トレーサーを院内製剤として調整しています。

8. PET 検査に係る費用はどのように取り扱うのか教えていただきたい。

現在患者負担で検査を行うことを前提としている。各施設で費用に差があることが問題であるなら、調整を図りたい。

以上

平成22年11月17日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する
質問事項 3（平成22年10月27日、村上構成員）に対して以下の回答を行う。

3. 今回臨床試験の実施を予定されている実施者グループ（医療機関）ごとのベバシズマブ使用経験数（脳放射線壊死以外を含む）について教えていただきたい。また、ベバシズマブの使用経験が少ない場合は、同じ医療機関内においてベバシズマブの使用経験が豊富な医師を実施者グループに加えることが可能かどうかを教えていただきたい。

すべての施設でベバシズマブの使用経験のある医師を実施グループに加えることは可能であるとの回答を得ている。

以下に個々の施設からの回答を列挙する。

千葉県がんセンター

1) 消化器内科（大腸がん）

患者数：189例、延べ回数：3161件

2) 呼吸器科（肺癌）

患者数：10例、延べ回数：37件

です。

また、当院外来化学療法室部長の ████████ 先生に、実施者グループへの参加の同意を得ています。

木沢記念病院

当院消化器外科、 ████████ 医師の使用件数は

大腸癌に対し10例となっています。よろしくお願いします。

大阪医科大学 化学療法センター

197例、延べ1809回の使用経験有り。

高度医療には同センターの ████████ 先生が参加可能です。

大阪市立大学

消化器外科で20例に使用経験あり。

担当者は消化器外科学 講師
[redacted]先生です。

京都大学
消化器外科の [redacted] 先生には一月間で4 6例の使用経験あり。

平成22年11月10日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する質問事項（平成22年10月29日、田島構成員）に対して以下の回答を行う。

9. 同意説明文書31頁「15. その他特記事項」の具体的内容が書かれていないことについて詳細を確認したい。

以下の内容に変更

15. その他特記事項

以下の内容を含む

① 患者様に守っていただきたいこと

この臨床試験への参加期間中は予定の来院日には必ず診察を受けるようにして下さい。担当医師による診察や検査は、副作用などを知る上で大変重要です。予定の日に来院出来ない場合は、あらかじめ担当の医師のご相談下さい。他の病院や当院で他の診療科で治療を受けている場合、または新たに治療を受ける場合、その旨を当科の担当医師にお知らせ下さい。なお、その場合には、あなたの安全のため、その主治医にこちらの臨床試験に参加していることを伝え、あなたの医療上の情報を連絡しあうことをご了承下さい。

② 併用薬について

臨床試験中に服用されるお薬に関しては、試験参加時にすべて確認させていただきます。また、試験中にそれ以外のお薬を内服されますと本試験の治療薬に影響を与え、思わぬ副作用が現れる場合がありますので使用しないで下さい。やむを得ず使用した場合には、ただちに担当医師にお知らせ下さい。

③ 残薬の取り扱いなど

本臨床試験では、お薬の投与量はあなたの体重によって決まります。そのため、残った薬が発生した場合はこちらで処理させていただきます。

④ その他

検査（MRI や採血など）が多くなります。よって検査や診察のために来院する回数が多くなります。

別添資料新旧対応表（質問事項9）参照頂きたい。

10. 同意説明文書29頁「7. 費用について」で、体重40kgの例が書かれているのみですが、これでは不明確で、どのような体重の人でも費用が自分で計算出来るような説明

を求めたいと思います。ところが資料を見ても、プロトコルの23頁「14. 費用」では、40kgの場合が200mgの使用で98,650円、60kgの場合が使用量を書かずに価格だけ146,500円とされているのみで、しかも体重に比例させて算出した価格の147,975円とも一致しません。高度医療実施申請書によっても体重毎の計算根拠が出て来ないので、どう計算したら良いのか教えて下さい。

プロトコル 費用の項を以下のように改訂した。

14. 費用

本研究では、1800万円を医療機関が負担する。この資金はベバシズマブの購入費に用いる。必要なベバシズマブ購入費用の半額をこの資金から補填し、残りの半額を患者に負担していただく。実際には、体重40kgの患者の場合、ベバシズマブの1回投与量は200mgの使用となり、費用は98,650円となる。体重60kgであるとベバシズマブの1回投与量は300mgの使用となり、費用は146,550円となる。この3回分の約30~55万円を本研究会事務局より補填する。よって今回の登録予定患者の40人全例のベバシズマブ3回分の患者自己負担分が軽減できると考える。また、ベバシズマブ以外の診療行為については保険診療とする。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

- 1) ベバシズマブ200mgを使用した場合（体重40kgまで）
¥2,650（人件費）+ ¥95,800（医薬品）+ ¥200（その他）= ¥98,650
- 2) ベバシズマブ300mgを使用した場合（体重41kg~60kg）
¥2,650（人件費）+ ¥143,700（医薬品）+ ¥200（その他）= ¥146,550
- 3) ベバシズマブ400mgを使用した場合（体重61kg~80kgまで）
¥2,650（人件費）+ ¥182,200（医薬品）+ ¥200（その他）= ¥185,050

また、同意説明文書 7. 費用についても以下のように改訂した。

7. 費用について

本研究では、1800万円を医療機関が負担し、この資金はベバシズマブの購入費に用います。つまり必要なベバシズマブ購入費用の半額をこの資金から補填し、残りの半額を患者さんに負担していただきます。実際には、体重40kgの患者の場合、ベバシズマブの1回投与量は200mgの使用となり、費用は98,650円となります。体重60kgであるとベバシズマブの1回投与量は300mgの使用となり、費用は146,550円となります。この3回分の約30~55万円を本研究会事務局より補填することになります。また、ベバシズマブ以外の診療行為については保険診療となります。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

- 1) ベバシズマブ 200mg を使用した場合（体重 40kg まで）
¥2,650（人件費）＋¥95,800（医薬品）＋¥200（その他）＝¥98,650
- 2) ベバシズマブ 300mg を使用した場合（体重 41kg～60kg）
¥2,650（人件費）＋¥143,700（医薬品）＋¥200（その他）＝¥146,550
- 3) ベバシズマブ 400mg を使用した場合（体重 61kg～80kg まで）
¥2,650（人件費）＋¥182,200（医薬品）＋¥200（その他）＝¥185,050

別添資料 新旧対応表（質問事項 10-1, -2）参照頂きたい。

11. 同意説明文書31頁「13. 利益相反について」では、倫理審査委員会で被験者に不利益が及ぶ恐れはないと判断されたと書かれていますが、利益相反の審査結果通知書を見ると、審査結果は「助言」で、条件付となっています。条件の二つ目で提出を求められた資料を下さい。

大阪医科大学利益相反委員会より以下の条件付で承認された。

資金の流れのわかるフローチャートの提出（別紙として提出する）

および臨床試験開始1年後の会計報告提出

以上

平成22年11月10日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する質問事項（平成22年11月4日、本田技術委員）に対して以下の回答を行う。

- 1 2. 協力医療機関の中で、大阪市立大学医学部附属病院では、放射線治療医の記載がないが、放射線治療の実施・安全管理は、誰がどの様な形態で行うのか、教えていただきたい。

放射線治療に関しては、大阪市立大学附属病院放射線治療部門の治療専門医が行い、放射線治療部門の責任医師は██████准教授である。通常のX線分割外照射もしくは定位放射線治療を適応する。

- 1 3. 投与量を5mg/kgと設定した根拠を示していただきたい。

先行論文（Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 323-326, 2007）の投与量を踏襲している。この論文では5mg/kg, biweeklyと7.5mg/kg triweeklyが紹介されており、総投与量が変わらなければ、ほぼ同等の効果を生んでいる。万一副作用等出現するとすれば、一回投与量が少ない方が、改善策を講じやすいと判断し、前者の用法を踏襲した。

- 1 4. 「残存腫瘍があっても、症状の悪化の主因が壊死巣の進展にあると考えられれば、治療の適応と考えるべきである。」と、患者への臨床試験への説明中の「日本では、脳にがんが転移している患者さんに対して、原則として禁忌となっています。」は矛盾しないか。残存腫瘍と壊死の鑑別は、どの程度まで必要と考えているのか教えていただきたい。

質問の意味を以下のように解釈した。

「脳転移があればそれだけで、stage 4と考えられ、体内のどこかにactiveな腫瘍病変が残存しているのにベバシズマブの投与は妥当かという質問」と受け取った。

これに対しては、転移性脳腫瘍の治療後発症した放射線壊死に対しても「活動性病変がない」ことをプロトコルに明記している。実際には転移性脳腫瘍の予後は原発巣の制御にかかっており、少なくとも脳および全身検索で活動性病変がなければ、われわれの症例でも数年以上安定した症例も報告（5例目 Case MS 74歳、女性）しており（質問事項1に関する回答参照）、この治療方針は妥当と考える。

- 1 5. 2年間で40例の根拠が必要。

40例の症例設定根拠はすでに申請書に記載している。

また、2年間という期間設定は質問4に対する回答で説明している。

16. アミノ酸製剤は、FDGと比較して脳の生理的集積が少ないことは知られているが、放射線壊死を残存腫瘍との鑑別に十分なエビデンスが蓄積されているとは言い難い。一方FDGに関しては、MRIとの組み合わせにより比較的高い診断能が報告されている。核医学的診断を、多くの臨床研究が行われているFDGではなく、F-BPAやC-Metなどのアミノ酸製剤だけにした理由を教えてください。また、評価にL/N比のみを用いる理由についても教えてください。

実際に右側頭葉先端部に発生した小型の悪性黒色腫の核医学的診断を下図に示す。

脳内においてはFDGのbackgroundが高く、腫瘍や壊死の診断には耐えないが、F-BPA-PETではbackgroundが低く、十分に診断可能である。Met-PETもBPAと同程度に診断能力があると判断している。詳細については添付論文2編を参照頂きたい。和文抄録も添付している。

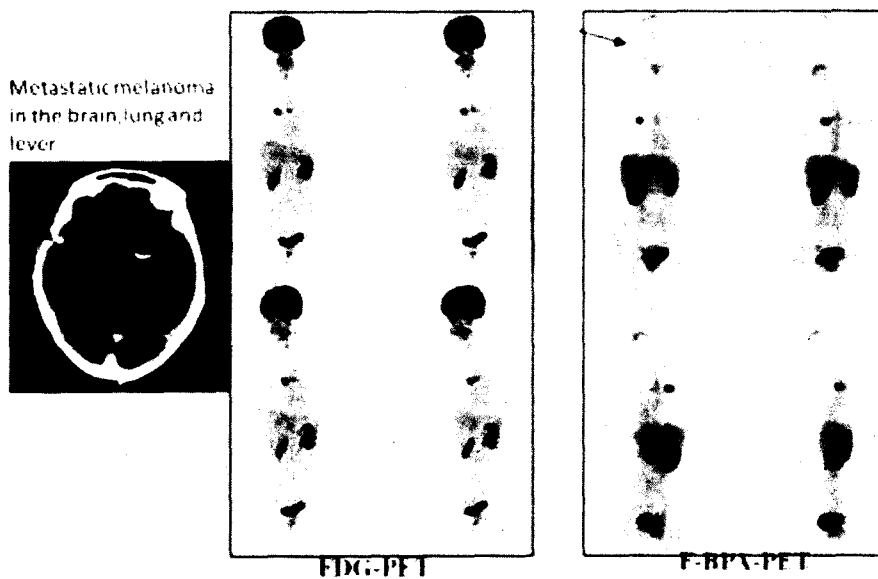
Terakawa Y et al., J Nucl Med 49: 694-699, 2008

Diagnostic accuracy of ^{14}C -methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy.

Miyashita M et al., Journal of Neuro-Oncology Sep;89(2):239-460, 2008

Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas

・ FDG-PET vs F-BPA-PET



17. C-Met は BBB が破壊された組織にも集積することは知られており、放射線壊死と残存腫瘍の鑑別の限界を唱える報告も見られる。敢えて、C-Met を加えた理由を教えてください。

上記論文を参照頂きたい。

Terakawa Y et al., J Nucl Med 49: 694-699, 2008

確かに、アミノ酸トレーサーをもってしても、炎症の影響は受けるので、壊死巣でも L/N 比は通常 1 を超える。しかしながら、上記論文に示したごとく、Cut-off 値の設定は可能と考えている。詳細はプロトコル「2.4 脳放射線壊死の診断」および申請書「5. 被験者の適格基準及び選定方法」参照頂きたい。

18. 協力機関すべてで、アミノ酸トレーサーが院内製剤として調整可能なのか、調整できない場合の対応方法を教えてください。

質問 7 に対する回答を参照いただきたい。

以上

平成22年11月11日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する質問事項（平成22年11月11日、田島構成員）に対して以下の回答を行う。

19. プロトコルではベバシズマブ投与量を「5 mg/kg」としているのに、説明文書の費用について説明する箇所では体重40 kgまでは200 mg、41 kg～60 kgは300 mg、61 kg～80 kgは400 mgとなっていることに矛盾があります。どちらが正しいのでしょうか？

ベバシズマブの投与量は「5 mg/kg」である。費用の説明として、「体重40 kgまでは200 mg、41 kg～60 kgは300 mg、61 kg～80 kgは400 mgのバイアルを使用する。」との意味である。よって、プロトコルの費用および患者説明文を以下の記載に改訂する。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

- 1) ベバシズマブ 200mg バイアルを使用した場合（体重40kg まで）
¥2,650（人件費）＋¥95,800（医薬品）＋¥200（その他）＝¥98,650
- 2) ベバシズマブ 300mg バイアルを使用した場合（体重41kg～60kg）
¥2,650（人件費）＋¥143,700（医薬品）＋¥200（その他）＝¥146,550
- 3) ベバシズマブ 400mg バイアルを使用した場合（体重61kg～80kg まで）
¥2,650（人件費）＋¥182,200（医薬品）＋¥200（その他）＝¥185,050

また、新旧対応表（質問事項19）を参照頂きたい。

以上

平成22年11月15日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する質問事項（平成22年11月15日、田島構成員）に対して以下の回答を行う。

20. 説明文書の費用の欄の改訂について、患者負担の内容についての説明であるべきところが、施設側負担の内容説明のスタイルになっているので問題があると考えます。

ご指摘ありがとうございます。

プロトコル 費用の項を以下のように改訂した。

14. 費用

本研究では、1800万円を医療機関が負担する。この資金は1回目から3回目までのベバシズマブの購入費に用いる。3回目投与後の検査で本製剤の効果が見られ、更に追加で3回（初回投与から数えて計6回）まで本製剤の追加投与を行う場合には、4回目以降の薬剤費用は患者自身に負担して頂くこととなる。ベバシズマブ投与量は、患者の体重1kg当たり5mgになるので、体重毎に投与量は決められるが、ベバシズマブは200mg入り、300mg入り、400mg入りの容器に入っているため、1回当たりの具体的な費用は下記のとおりとなる。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

- 1) ベバシズマブ 200mg バイアルを使用した場合（体重40kgまで）
¥2,650（人件費）＋¥95,800（医薬品）＋¥200（その他）＝¥98,650
- 2) ベバシズマブ 300mg バイアルを使用した場合（体重41kg～60kg）
¥2,650（人件費）＋¥143,700（医薬品）＋¥200（その他）＝¥146,550
- 3) ベバシズマブ 400mg バイアルを使用した場合（体重61kg～80kgまで）
¥2,650（人件費）＋¥182,200（医薬品）＋¥200（その他）＝¥185,050

また、同意説明文書 7. 費用についても以下のように改訂した。

7. 費用について

本研究では、1800万円を医療機関が負担し、この資金は1回目から3回目までのベバシズマブの購入費に用います。3回目投与後の検査で本製剤の効果が見られ、更に追加で3回（初回投与から数えて計6回）まで本製剤の追加投与を行う場合には、4回目以降の薬剤費用は患者さんに御負担して頂くこととなります。ベバシズマブ投与量は、患者さんの体重1kg当たり5mgになりますので、体重毎に投与量は決められますが、ベバシズマ

ブは200mg入り、300mg入り、400mg入りの容器に入っているため、1回当たりの具体的な費用は下記のとおりとなります。

【高度医療にかかる費用：患者1人当たり1回につき】

- 1) ベバシズマブ 200mg バイアルを使用した場合（体重 40kg まで）
¥2,650（人件費）＋¥95,800（医薬品）＋¥200（その他）＝¥98,650
- 2) ベバシズマブ 300mg バイアルを使用した場合（体重 41kg～60kg）
¥2,650（人件費）＋¥143,700（医薬品）＋¥200（その他）＝¥146,550
- 3) ベバシズマブ 400mg バイアルを使用した場合（体重 61kg～80kg まで）
¥2,650（人件費）＋¥182,200（医薬品）＋¥200（その他）＝¥185,050

別添資料 新旧対応表（質問事項 20）を参照頂きたい。

以上

平成22年11月19日

大阪医科大学 脳神経外科 宮武 伸一

高度医療 030「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」に対する質問事項（11月17日分、柴田構成員）に対する回答

21. 主要評価項目について

(1)本試験の予定登録数の設定根拠で用いられている閾値 20%は、内科的治療によって改善する症例の割合から設定されている。ベバシズマブの薬効の存在を示す、あるいは、臨床的意義を示す場合、通常であれば本試験の対象となる集団における既存治療の成績ないしは自然経過を参照することになるが、前者は無く、後者は規定が困難であることから、本試験の対象とは異なる集団の情報に基づいて閾値を設定されたと解釈してよいか。

質問の意味を正確に捉えているかが心配であるが、この閾値の設定根拠は申請書13ページ、7-2 予定の試験期間及び症例数に記載しているように、われわれが経験した症候性脳放射線壊死症例の内、ベバシズマブ以外の内科的治療で症状の改善が得られた割合を本に算出している。

(2)提出された「治療概要」p2のシェーマによると、放射線壊死を来した患者に対して「既存治療 ステロイド 抗凝固薬 など」と「新規治療 ベバシズマブ」が並列に記されている。しかしながら、本臨床試験の結果から直接主張できることは、内科的治療で十分な症状の改善を認めないものに対する治療効果であるので、本試験の内容と結果として主張しようとしていることとの間に乖離がある。本試験の結果からベバシズマブによる治療が既存の内科的治療と並置されうると考える根拠を説明されたい。

既存治療（ステロイド 抗凝固薬 など）のみを選択し、これを維持継続した場合と、新規治療 ベバシズマブを選択した場合に予想される経過を並列に記載している。「既存治療（ステロイド 抗凝固薬 など）維持継続した場合」に予想される臨床経過の悪化が「新規治療 ベバシズマブ」を選択すれば場合により治癒も予想されるという概念図を示している。

22. 申請書と CRF の整合性について

(1)申請書 p15「8.モニタリング体制及び実施方法」に記載されている「1.登録適格性確認票、2.試験開始時報告書、3.治療効果判定票、4.経過観察票、5.試験終了報告書、6.試験中止報告書、7.有害事象報告書」が、それぞれ別途提出されている CRF 一式のどのページに対応するのか、明らかにされたい。

申請書 P15 「8.モニタリング体制及び実施方法」と CRF への対応を下記に示す。

8. モニタリング体制及び実施方法

以下の記録用紙を、症例ごとに提出期限内（ ）に記入し、大阪医科大学、脳神経外科にてデータを集積する。

1. 登録適格性確認票 (登録時)
→CRF P1-7 (表紙、患者背景、原疾患治療歴、放射線壊死詳細、併用薬、ステロイド投与情報、治療前情報)
2. 試験開始報告書 (治療開始時、登録 14 日以内)
→CRF P8 第1回投与
3. 治療効果判定票 (治療終了から2ヶ月以内)
→CRF P23 主要評価判定
4. 経過観察票 (治療終了から半年毎2年間)
→CRF P20 投与開始後〇カ月 (予備)
5. 試験終了報告書 (死亡、その他の理由により、試験終了後4週間以内)
→CRF P24 最終観察結果
6. 試験中止報告書 (死亡、その他の理由により、試験中止後4週間以内)
→CRF P24 最終観察結果
7. 有害事象報告書 (有害事象発症後 2週間以内)
→CRF P22 有害事象

(2)本試験では visit 型ではなく book 型の CRF を電子ファイルで配布し、各施設の研究者が印刷したものに記入した後、回収するよう定められている (申請書の記載による。プロトコルには明確に記載されていない)。一方、CRF には、まずはコピーを提出し、最終的に原本を提出するよう記されている。現在提示されている CRF の各ページには被験者を特定する identifier の記載がなく、各用紙の原本をその都度提出する場合も、コピーを提出する場合も、試験の運営管理上混乱を来すことが懸念されるが、具体的にどのような手順を想定されているのか説明されたい。

CRF P1～P7(表紙、患者背景、原疾患治療歴、放射線壊死詳細、併用薬、ステロイド投与信息、治療前情報)に事務局が記載する登録番号を記載する欄と P8～P24 (第1回投与、第2回投与、第3回投与、3回投与後 MRI、第4回投与、第5回投与、第6回投与、6回投与後 MRI、投与終了後1カ月、投与開始後6カ月、投与開始後9カ月、投与開始後12カ月、投与開始後〇カ月 (予備)、PET (追加)、有害事象、主要評価判定、最終観察結果)に登録番号を担当医師が書き込む欄を追加作成した。登録適格性確認の際には登録番号を空欄で担当医師から送っていただき、適性があれば事務局で登録番号を割り付ける。適性の報告とともに担当医師に登録番号を連絡する。以後、報告の際には全ての用紙に登録番号を担当医師が記載し、事務局に郵送することとする。

23. プロトコルと CRF の整合性について

プロトコル (臨床試験実施計画書) 9.1 節～9.4 節で症例報告用紙に記すよう求められて

いる項目の中に、提出された CRF 内に見当たらない項目があるが、未提出の CRF が有るようならば提出すること。記載ミスであれば、修正が必要である。

御指摘いただいた通り、いくつか CRF に記載する場所がない項目が存在したので、CRF に追加した。詳しくは CRF 新旧表を参照頂きたい。

24. 申請書とプロトコルの整合性について

申請書 p15 の「8.モニタリング体制及び実施方法」では、「以下の記録用紙を、症例ごとに提出期限内（）に記入し、大阪医科大学、脳神経外科にてデータを集積する」とされており、経過観察票には「(治療終了から半年毎2年間)」と記されている。また、申請書 p15 に「最終登録より2年経過した時点で有効性・安全性に関する資料を作成する」とある。

一方、プロトコルでは 9.1 節に登録前評価項目、9.2 節に治療期間中の検査と評価、9.3 節に治療終了後の検査と評価項目、9.4 節にスタディーカレンダーが記されているが、9.3 節、9.4 節を見る限り、「半年毎」「2年間」と整合する測定項目はない(治療終了後の効果判定を治療終了1,6,9,12ヶ月後に行うように規定されているが、それを半年ごとに提出するという規定なのか?)。

申請書とプロトコルとの間に不整合が有るように思われるので、いずれが正しいのか明らかにすること。記載ミスであれば、修正が必要である。

指摘の通り、不整合を認める。私の考えは CRF 中の「投与開始後〇ヵ月(予備)を投与開始後12,18ヶ月に提出いただき、最終観察結果を投与終了後24ヶ月で提出頂くつもりである。

現在 CRF 作成者が海外出張中であり、週明けに帰国次第、修正を行う。場合によれば、高度医療評価会議以降での対応となる可能性がある。

25. 被験者の追跡について

申請書 p13~14 の「7.有効性及び安全性の評価」では、「腫瘍の再発、頭蓋内出血(すべてのグレードを含む)、ベバシズマブ減量後も生じるグレード4の非血液毒性有害事象、被験者の同意撤回、及び[被]験者が安全ではないと判断した場合は、試験への参加を中止する。」と記されている([]は引用時に追記した)。この「試験への参加を中止」とは単に試験治療の中止を意味するのが、あるいは、試験治療の中止及び経過観察の中止までを意味するのか、いずれであるのかを明らかにされたい。後者の場合、当該症例は、奏効率他の各エンドポイントの解析にあたってどのように扱うのか(解析対象に含めるのか否か、含める場合いつの時点でのデータを解析に用いるのか)、申請者の見解を明らかにされたい。

なお、被験者の同意撤回の中には、試験治療の継続を拒むもののその後の追跡・経過観察は受け入れて頂けるケースもあることから、同意撤回の内容に応じた対応とすべきである。

「試験への参加を中止」とは単に試験治療の中止を意味するものと想定している。追跡調査、経過観察に関しては継続するつもりでいる。

26. 試験経過の管理について

本試験では2年間で40例の登録を予定しているが、申請書 p15 によると「最終登録より2年経過した時点で有効性・安全性に関する資料を作成する」とされている。研究代表者が効果・安全性評価委員会への報告義務のある有害事象該当すると判断されたものを同委員会に諮る以外に、安全性に係わる情報の集計は行わない（すなわち試験開始後4年経過するまで有害事象・副作用の発現状況は集計されない）ということか。申請書 p15 に「研究開始時および研究中には適宜研究参加医師が集合し、当研究に関して討議を行い、情報の共有に努める」とされているが、共有する情報は上記の委員会に報告されるもののみであるのか否か、現在予定されているデータ収集・集計・結果の提示方針について説明されたい。

本試験開始前、開始後1年ごとを目処として、本臨床試験参加医師を集めて、研究進捗報告、効果および有害事象の報告周知を目的とした研究会議を開催する予定である。

以上。

脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療

実施責任医師:大阪医科大学 医学部 脳神経外科 准教授 宮武伸一

適応症:原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後に生じた脳放射線壊死

1か月以上の、抗凝固療法、ビタミンE、ステロイドによる保存的加療を行っても画像上および神経症状の改善の得られなかった症例で、かつ手術による壊死巣除去が困難で壊死巣除去術の適応がない重症例とする。

手術困難例であり、放射線壊死の診断は臨床経過、アミノ酸PETによって行う。

治療計画:ベバシズマブとして1回5mg/kgを点滴静脈内注射する。2週間毎3回投与し、画像評価を行い、治療効果判定を行う。効果を認めた場合、さらに3回投与し、計6回の投与で治療を終了とする。

主要評価項目:画像上浮腫の改善

副次評価項目:①安全性

②ステロイドの使用量

③臨床症状の改善

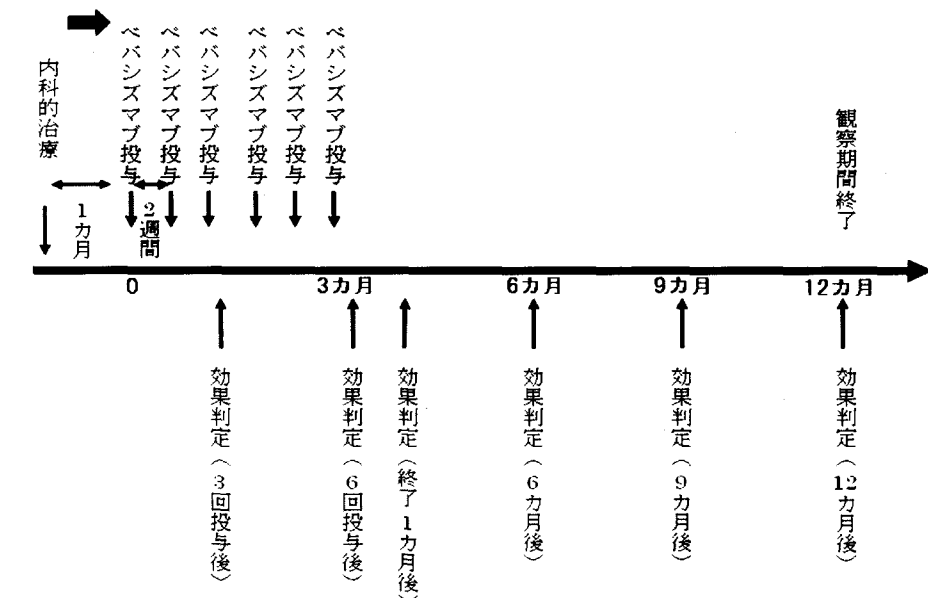
④治療1年以内の壊死再発率

⑤画像上造影域の改善

予定試験期間:2年間 (承認時より)

予定症例数:40例

内科的治療が無効

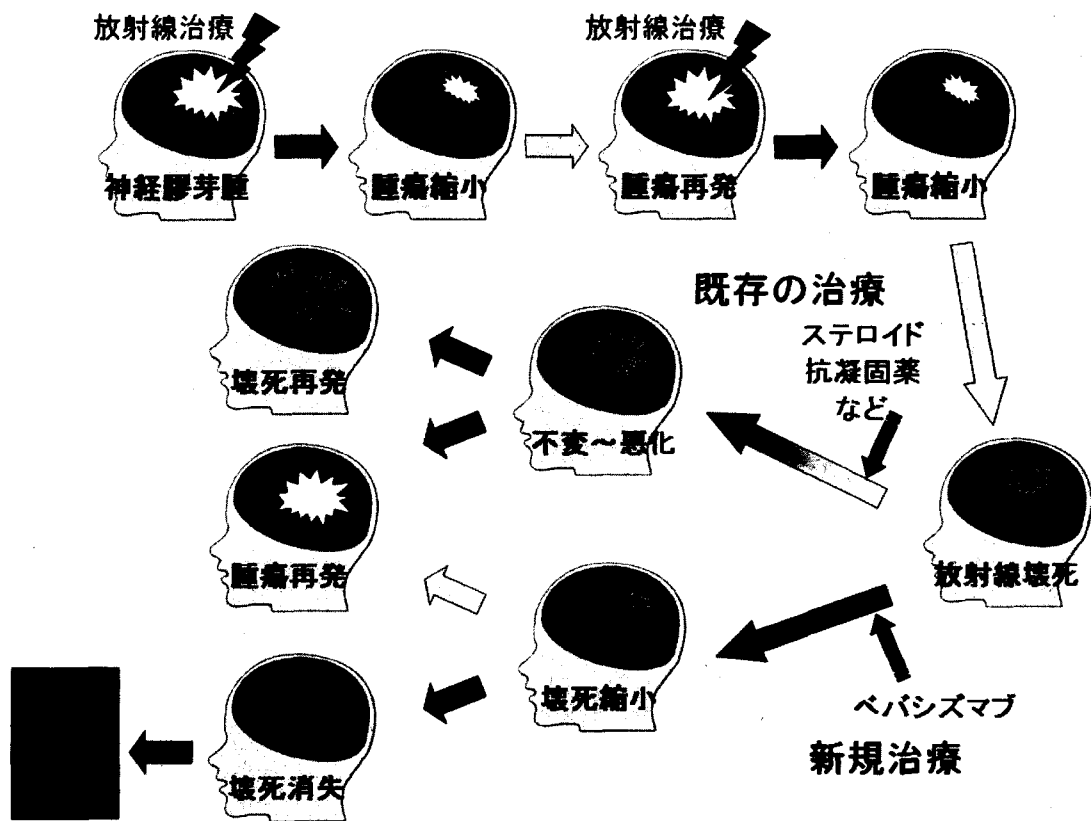


技術内容を解説した資料（図表などを用いた簡単な解説書）

脳放射線壊死に対するベバシズマブ治療の解説

悪性脳腫瘍、特に神経膠芽腫は難治性脳腫瘍である。日本でも 2006 年に新薬であるテモゾロミドが承認されたが、それでも生存期間の中央値は 14 カ月程度である。よって、神経膠芽腫に対しては現在でも集学的治療が必要である。近年の放射線治療の発達により、生存期間中に放射線治療を組み合わせる行うことも少なくない。線量が増えると腫瘍細胞死を得られるのと同時に正常脳細胞死である脳放射線壊死が生じる機会も増えてくる。集学的治療により生存期間の延長が得られても、放射線壊死により症状を呈すれば、その生存期間の質は低下する。

現在まで、脳放射線壊死に対して確実な効果が得られる治療がなかったが、ベバシズマブにはその可能性があると考えている。放射線治療により腫瘍細胞を十分死滅させ、かつ放射線壊死をベバシズマブにて抑制することができれば、神経膠芽腫等悪性脳腫瘍に対する治療の道が開けてくると考えている。



薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬または試験機器：ベバシズマブ(製品名：アバスチン)

高度医療での適応疾患：症候性脳放射線壊死

学会
要望

臨床研究

- ・ 試験名：放射線治療後の中枢神経系放射線壊死に対するベバシズマブによる治療効果に関する研究
- ・ 試験デザイン：1群臨床試験
- ・ 期間：2009年～2010年
- ・ 被験者数：8人
- ・ 結果の概要：全例にて画像上の効果を認める

高度医療

- ・ 試験名：脳放射線壊死に対するベバシズマブの静脈内投与
- ・ 試験デザイン：1群臨床試験
- ・ 期間：2010年～2011年
- ・ 被験者数：40人
- ・ 評価項目：壊死に伴う浮腫の軽減効果

公知申請
検討

欧米での現状

* 米国にて14例の無作為二重盲検プラセボ対照試験にて有効性が証明されたのみである

薬事承認：米国(有~~無~~) 欧州(有~~無~~)

ガイドライン記載：(有~~無~~)

→有りならば概要：

進行中の臨床試験(有~~無~~)

→有りならば概要：

当該高度医療における

選択基準：内科的治療に不応性の症候性脳放射線壊死で状態が良好な患者

除外基準：重篤な合併症や出血疾患の合併例、手術治療可能例など

予想される有害事象：血栓塞栓症、頭蓋内出血など

公知に至らなければ

新しい試験デザインの高度医療
または治験の追加を検討

追加協力医療機関について (11月受付分)

整理番号	高度医療名	適応症	承認状況	受付日	申請医療機関	追加協力医療機関
017	経胎盤的抗不整脈薬投与療法	胎児頻脈性不整脈 (胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。)	適応外医薬品	H22.11.11	国立循環器病研究センター	筑波大学附属病院
020	パクリタキセル静脈内投与、カルボプラチン静脈内投与及びベバシズマブ静脈内投与の併用療法(これらを三週間に一回投与するものに限る。)並びにベバシズマブ静脈内投与(三週間に一回投与するものに限る。)による維持療法	再発卵巣がん 卵管がん 原発性腹膜がん	適応外医薬品	H22.11.19	埼玉医科大学国際医療センター	(独)国立がん研究センター中央病院 北海道大学病院
021	パクリタキセル静脈内投与(一週間に一回投与するものに限る。)及びカルボプラチン腹腔内投与(三週間に一回投与するものに限る。)の併用療法	上皮性卵巣がん 卵管がん 原発性腹膜がん	適応外医薬品	H22.11.19	埼玉医科大学国際医療センター	自治医科大学附属病院 新潟県立がんセンター新潟病院 東北大学病院 (独)国立病院機構四国がんセンター 鳥取市立病院